

ABSTRACT

The object of the invention (I) compounds of general formula dicíós acids and their salts, where
R1 meaning hydrogen or 1-7 carbon alkyl group;

R2 meaning 1-7 carbon alkyl or cycloalkyl group of 3-8 carbon atoms, or

R1 and R2 have the associated nitrogen atom with 5-7 members, where appropriate, additional oxygen, nitrogen or sulfur atom-containing saturated heterocyclic ring is unchanged;

R3 meaning pyridyl, thienyl or diphenyl methyl group, where appropriate, halogen atom, trifluoromethyl group, or 1-6 carbon alkoxy group, 1-3-substituted phenyl group closely, which may be condensed with benzene;

A meaning 1-4 carbon alkylene group or a chemical bond, and

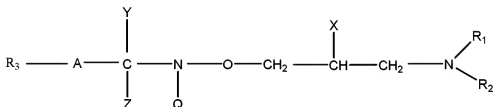
a) $Z + Y = O$, $Q = H$, $X = OH$, or

b) $X + Y = O$, $Z + Q = \text{chemical bond}$, or

c) $Z + Q = \text{chemical bond}$, $X = OH$, $Y + OR_4$ - where

R4 meaning 1-7 carbon alkyl group.

The compounds of the invention some strong zövd tion therapy used.



KIVONAT

a találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek és savad dicíós sóik, ahol

R1 jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkil csoport;

R2 jelentése 1-7 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkil csoport; vagy

R1 és R2 jelentése a kapcsolódó nitrogén atommal együtt 5-7 tagú, adott esetben további oxigén , nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt alkot;

R3 jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogén atommal, trifluor-metil-csoporttal, vagy 1–6 szénatomos alkoxi csoporttal 1–3-szorosan helyettesített fenil csoport, mely adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált lehet;

A jelentése 1–4 szénatomos alkilén csoport vagy kémiai kötés, továbbá

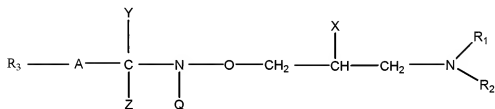
a) $Z+Y = O$; $Q=H$; $X=OH$, vagy

b) $X+Y = O$; $Z+Q =$ kémiai kötés, vagy

c) $Z+Q =$ kémiai kötés, $X=OH$, $Y+OR_4$ – ahol

R4 jelentése 1–7 szénatomos alkil csoport.

A találmány szerinti vegyületek bizonyos érs zövdő mények terápiájában alkalmazhatók.





(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTARSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

216 830 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 02385

(22) A bejelentés napja: 1992. 07. 21.

(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

(51) Int. CL⁶

C 07 C 259/10

C 07 D 213/81

C 07 D 295/088

C 07 D 273/01

C 07 D 333/38

C 07 D 413/02

A 61 K 31/16

A 61 K 31/435

(40) A közzététel napja: 1994. 11. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 09. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Dormán György, 34%, Budapest (HU)
 dr. Literáti Nagy Péter, 18%, Budapest (HU)
 dr. Ürögdi László, 18%, Budapest (HU)
 dr. Bíró Katalin, 6%, Budapest (HU)
 dr. Hegedüs Erzsébet, 6%, Budapest (HU)
 dr. Jaszlits László, 6%, Budapest (HU)
 Jednákovic Andrea, 6%, Szentendre (HU)
 dr. Udvardy Nagy Istvánné, 6%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz:

BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt., Veszprém (HU)

(74) Képvisező:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
 Iroda, Budapest

(54) **N-[2-Hidroxi-3-amino-propoxil]-amidok és -imidátok, valamint
dioxazinok, eljárás ezek előállítására, és a vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek és savadecios sóik, ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkil-csoport;

R₂ jelentése 1-7 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5-7 tagú, adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt alkot;

R₃ jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-cso-

porttal, vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal 1-3-szorosan helyettesített fenilcsoport, mely adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált lehet;

A jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy kémiai kötés, továbbá

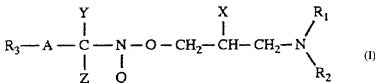
a) Z + Y = O; Q = H; X = OH, vagy

b) X + Y = O; Z + Q = kémiai kötés, vagy

c) Z + Q = kémiai kötés, X = OH, Y = OR₄ - ahol

R₄ jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek bizonyos érszűkítő-műnyek terápiájában alkalmazhatók.



A találmány tárgyát új N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok, azok inter- és intramolekuláris imidátszarmazékai, valamint sóik, és ezen vegyületek előállítására képezi. Ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és azok előállítása. A találmány szerinti vegyületek különböző típusú (például diabetes mellitus) érzésvédőmédiumok (például miokardiális ischaemia) terápiájában használható farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A hidroxámsavak és észterek biológiai aktivitása jól ismert. (L. Bauer, Ö. Exner: Angewandte Chem., 86, 426, [1974]; J. B. Summers et al: J. Med. Chem., 31, 1960, [1988]) A találmány tárgyát képező (I) általános képletű molekulákban egy adrenerg ligand jellegű amino-propanol szerkezeti egység kapcsolódik észtercsoportként a különböző hidroxámsavakhoz, amelyek így az alampolekulától eltérő farmakológiai profilal rendelkeznek.

A DE 2 651 083 számú német leírás olyan (Ic) általános képletű vegyületet ismert, ahol R_3 metilcsoport, A kémiai kötés, és R_4 etilcsoport. E vegyületet csak intermediereként alkalmazzák, és gyógyászati hatást sem tulajdonítanak neki.

Korábbi kutatásaink során úgy találtuk, hogy az O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroxámsav-halogenidek (T/54110 számon közzétett magyar szabadalmi bejelentés, közzétette 1991. 01. 28.) hatásokkal a diabéteszes erek káros változásainak terápiájában. A jelen találmányban leírt, N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok és imidátszarmazékaik a fenti vegyületekhez hasonlóan értékes farmakológiai hatásokat mutatnak bizonyos, például diabéteszben fellépő patológiás kardiovaszkuláris állapotok kezelésében állatkísérletes tesztekben.

A találmány tárgyát tehát (I) általános képletű, új N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok (I/a) és azok inter- és intramolekuláris imidátszarmazékai [(I/b), illetve (I/c)], valamint sói, továbbá azok előállítására képezi. Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkil-csoport;

R_2 jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

R_1 és R_2 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrű alkot;

R_3 jelentése piridil-, tienil-, vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy 1–6 szénatomos alkoxycsoporttal 1–3 szorosán helyettesített fenilcsoport, mely adott esetben benzoilgyűrűvel kondenzált lehet;

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy kémiai kötés, továbbá az (I/a) általános képletű vegyületek esetében

a) $Z + Y = O$; $Q = H$; $X = OH$,

továbbá az (I/b) általános képletű vegyületek esetében

b) $X + Y = O$; $Z + Q$ – kémiai kötés,

továbbá az (I/c) általános képletű vegyületek esetében

c) $Z + Q$ – kémiai kötés, $X = OH$, $Y = OR_4$ – ahol

R_4 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport.

Az (I/a) általános képletű vegyületek (2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok, az (I/b) általános képletű vegyületek 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazinok, míg az (I/c) általános képletű vegyületek alkil-[N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)]-imidátok.

Mint említettük, az (I/b) és (I/c) általános képletű vegyületek az (I/a) általános képletű vegyületekkel inter- és intramolekuláris szarmazékok. Így módon ezek előállítása szoros összefüggésben van egymással.

A fentiekben említett alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú egyaránt lehet, és célszerűen legfeljebb 7 szénatomot tartalmaz. Előnyösek az 1–5 szénatomos alkilcsoportok, például a metil-, etil-, propil-, butil- és pentilcsoportok, valamint ezek izomerei.

Az alkoxycsoport célszerűen 1–6 szénatomot tartalmaz, alkilrésze általában megfelel a fenti alkilcsoportoknak.

A cikloalkilcsoport 3–8, célszerűen 5–7 gyűrűtagot tartalmaz, előnyös a ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoport.

Az (I/a) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő:

A/1 eljárás szerint

egy (II) általános képletű hidroxámsavat, illetve annak sóját – ahol M jelentése hidrogén-, alkáli-, alkáliföldfém-, vagy kvaterar alkil-ammonium-ion; R_3 A jelentése azonos az (I) általános képletben megadottakkal – 0,1–2,0 ekvivalens szerveleten vagy szerves bázis jelenlétében alkilezünk egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-szarmazékkal, ahol L kilepőcsoport, amelyet kívánt esetben (L=kloratom) „in situ” állítunk elő epiklorhidrin és a megfelelő (IV) általános képletű amin-vegyület addíciójával.

Az L csoport az irodalomból ismert bármely kilepőcsoport lehet. Célszerűen alkalmazható ilyen csoportok például a halogénatomok, például klor-, brom- vagy jód-atom, az alkil-, illetve aril-szulfonil-oxi-csoportok, például a metánszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport, és hasonlóak.

A/2 eljárás szerint

egy (V) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroxilamin-szarmazékot, ahol R_1 és R_2 jelentése megegyezik az (I) általános képletben megadottakkal, acilezünk egy (VI) általános képletű savszármazékkal – ahol

R_3 a fenti és T hidroxilcsoport vagy alkilálócsoport – önmagukban (például a peptid(ami)ából) ismert módon, például savhalogénidekkel (T jelentése halogénatom), illetve aktivált észterekkel (T jelentése a peptid(ami)ában használatos észtercsoportok) bázis jelenlétében, vagy

karbonsavakkal aktiválóágensek (diklohexil-karboxidim stb.) alkalmazásával; illetve „in situ” előállított savhalogénid után, vagy vegyes anhidrid után, vagy az A/3 eljárás szerint

egy (I/b) általános képletű 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-szarmazékot vízes szerveleten sav, például ásványi savak: HCl, H_2SO_4 stb., vagy szerves sav (például p-toluolszulfonsav, cecssav stb.) hozzáadásával elhidrolizálunk.

Az (I/b) általános képletű vegyületeket az alábbi módokon állítjuk elő: a

B/1 eljárás szerint

egy (IX) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol Hlg jelentése klór-, bromátom – egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, amely az 1-helyzetben L-kilépőcsoportot tartalmaz, 1–10 ekvivalens erős bázis jelenlétében ciklizálunk; vagy a B/2 eljárás szerint

egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol Hlg jelentése klór-, bromátom – bázis jelenlétében ciklizálunk.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket a C eljárás szerint állítjuk elő oly módon, hogy egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol a szubsztituens jelentése megegyezik a B/2 eljárásnál megadottakkal – 1–10 ekvivalens alkálifém-alkoholát megfelelő alkoholos oldattal forralunk.

A találmány tárgyát képező (I/a, b, c) általános képletű molekulákat előnyösen az alábbi utakon állítjuk elő. 1. (I/a) általános képletű vegyületek:

Az A/1 eljárásban egy (II) általános képletű hidroxámsavat, illetve annak sóját – ahol a szubsztituens jelentése megegyezik az előbbieken megadottakkal – alkilezünk az irodalomban jól ismert módon (P. A. S. Smith: The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, Benjamin, New York (1966), Vol. 2, 68. oldal; S. R. Sandler, W. Caro: Organic Functional Group Preparations, Academic Press, New York [1972], Vol. 3, 406. oldal) egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, ahol a szubsztituens jelentése megegyezik az előbbieken megadottakkal.

A reakció az –NH– csoport jelentős mértékű α -fektusa következtében regioselektíven (I) általános képletű monokilizett vegyületekhez vezet. (D. Barton, W. D. Ollis: Comprehensive Organic Chemistry, Pergamon Press, 1979. Vol. 2, 1036–1045.; J. D. Aubert, R. F. Hudson, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 937, [1970]).

Az alkilezés előnyösen szerves vagy szervetlen bázisok jelenlétében játszódik le, melyek köre kiterjed, de nem korlátozódik az alábbi bázisokra: alkálifém-karbonátok, -hidrogén-karbonátok, -hidroxidok, illetve -alkoholátok (beleértve in situ előállítva a megfelelő alkálifém-ből és alkoholból), alkáliföldfém-oxidok, kvaterner ammónium-hidroxidok, szerves aminok (például tercier aminok, előnyösen trietil-amin, dietil-izopropil-amin; pirdin, dimetil-amino-pirdin, 2,6-lutidin, 2,4,6-kolidin, piperidin, N-metil-morfolin, imidazol, vagy bicklikus amidinek, előnyösen például 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-én [DBU]). Az alkalmazott bázisok protonakceptoroként, illetve savmegkötőként szolgálnak. Mennyiségük, amennyiben szabad hidroxámsavból indulunk ki, minimálisan 1,1, megfelelő hidroxámsav esetén minimálisan 0,1 (előnyösen 0,6–0,9) ekvivalens.

Az alkilezést végrehajthatjuk vizes közegben, víztartalmú vagy vízmentes, poláros szerves oldószerben (például vizes vagy vízmentes alkoholokban, például metanolban, etanolban, izopropanolban; előnyösen etanol-víz=10:1 arányú elegyében, továbbá vizes vagy vízmentes acetonnitrilben, dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, hexametil-foszfor-sav-triamidban, acetonban, tetrahidrofuranban, 1,2-dime-

toxi-etánban stb.) vagy vízzel nem elegyedő szerves oldószerekben (például klórozott szénhidrogének, előnyösen diklór-metán, klóroform, szén-tetraklorid; más szénhidrogének, előnyösen benzol, toluol, xilol), utóbbi esetben vízmentes közegben vagy vizes, heterogén fázisban is. Heterogén fázisban előnyösen alkalmazhatunk tetraalkil-ammónium-sókat, koronátereket, vagy egyéb fázisáttranszfer katalizátort is.

A reakciót az alkalmazott bázistól függően –20–150 °C között, előnyösen az oldószer, illetve az oldószerkelety forráspontján végezzük.

Az adagolásnál kétféleképpen járhatunk el: a hidroxámsavat feloldjuk a megfelelő szerves oldószerben, vagy a hidroxámsót víz-tartalmú, szerves oldószerben, és ehhez adagoljuk

a) a (III) általános képletű 3-amino-2-propanolszármazék vizes vagy szerves oldószeres oldatát, és ezt követően a bázist vagy annak vizes oldatát, illetve szuszpenzióját 25 °C-on vagy az oldószer forráspontján;

b) az a)-ban leírtakkal fordított sorrendben végezzük az adagolást.

Az A/1 eljárás módosított változatában a (II) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékokat L=klórátom esetén „in situ” állítjuk elő ekvivalens epiklóridrin és egy (IV) általános képletű amin – ahol a szubsztituens jelentése megegyezik az előbbieken megadottakkal – reakciójában, amit közvetlenül az alkilezésnél használt megfelelő szerves oldószerben hajtunk végre.

Az epiklóridrin-amin addíció teljes véála után a keletkezett 1-klór-3-amino-2-propanol oldatát a megfelelő hidroxámsát bázikus oldathoz adagoljuk. Ez a módosítás különösen akkor előnyös, ha a (II) általános képletű amino-propanol-származékban R₁ vagy R₂ közül az egyik hidrogénatom, mivel az ilyen 1-klór-3-amino-2-propanol-származékok sósavkilepés közben azeitindolgyűrűt alkotnak állás, illetve magasabb hőmérséklet alkalmazása (például bepárlás) esetén. (V. R. Gaertner, Tet. Lett., 39, 4691, [1966])

Az A/2 eljárás során a találmány tárgyát képező (I/a) általános képletű vegyületeket (VI) általános képletű savszármazékok és az irodalomból ismert (V) amino-oxi-propanol-aminok (DE 2651083, német szabadalom) kondenzációjával, valamely, például a peptidkémiaiából ismert kapcsolási módszerrel (M. Bodánszky: The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York [1984]) állítjuk elő, például az alábbi körülmények között:

Ha T valamely aktiválócsoport, akkor jelentése például halogénatom, valamely észterképző csoport, az acil-oxi-csoport (vegyes anhidrid esetén), az eredeti savnak megfelelő acil-oxi-csoport (szimmetrikus anhidrid), és hasonlók. Ha T jelentése hidroxilcsoport, a reakciót célszerűen valamely önmagában ismert kondenzálószer jelenlétében végezzük.

Savhalogenid, illetve aktivált észterek esetén szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében hajtjuk végre az alkilezést, előnyösen vízmentes, illetve protonmentes oldószerekben, az oldószerrel és az alkalmazott bázistól függően –20–150 °C között. Csökkent reaktivitású savszármazékok (például R₁=aromás csoport) esetén az

acilezés lejártszódik vizes közegben alkálifém-hidroxid jelenlétében is. A savklóridokat a megfelelő karbonsavból kívánt esetben „in situ” állítjuk elő.

A fentiekben vázolt acilezéseket elvégezhetjük fázis-transzfer körülmények között heterogén fázisban is (lásd az A/1 eljárásnál leírtakat).

Karbonsavak esetén a peptidkémiában alkalmazott kondenzációs szereket (például diciklohexil-karboimidid, karbonil-diimidazol) használunk, vagy vegyes anhidrid képzésével növeljük meg a karbonsav acilezőképességét.

Az alkalmazott körülmények (hőfok, bázis, molaritás) azonosak a savhalogenidkénnél, illetve észtereknél leírtakkal.

Az A/3 eljárás szerint a későbbiekben ismertetett módon előállított (I/b) általános képletű dioxazinszármazékok hidrolízisével jutunk a kívánt (I/a) általános képletű vegyületekhez. A hidrolízist vizes ásványi vagy szerves savval (előnyösen vizes sósav, kénsav, illetve p-toluolsulfonsav vagy ecetsav) 5–100 °C között (előnyösen 25–40 °C) végezzük; kívánt esetben vízzel elegyedő oldószerekkel hígítva, illetve vízzel nem elegyedő oldószerekkel heterogén fázisban hajthatjuk végre (oldószereket lásd az A eljárásnál).

Eljáráshatunk úgy is, hogy először vízmentes oldószerekben, előnyösen dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban Lewis-savakat (előnyösen BF₃, AlCl₃, ZnBr₂, ZnCl₂, TiCl₄, illetve oldószertartalmú komplexei) alkalmazunk, majd a képződő komplexet vízzel megbonjtuk.

2. (I/b) általános képletű vegyületek:

Az (I/b) általános képletű 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-származékok előállítására több lehetőség is kínálkozik hidroxámsavból, illetve hidroxámsav-származékokból kiindulva. Az eljárások elsősorban abban különböznek, hogy a két O–C kémiai kötést egyidejűleg vagy külön, egymást követő reakciólépésekben alakítjuk ki. Első esetben valamely 1,2-bifunkcionalizált 3-amino-propán-származékot reagáltatunk közvetlenül hidroxámsavval vagy megfelelő származékával (3+2 ciklizáció) (J. E. Johnson et al., J. Org. Chem., 36, 284–294, [1971]).

A B/1 eljárás szerint

egy (IX) általános képletű hidroximoi-halogenidet és egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékot ciklizálunk szervesen vagy szerves bázis (alkálifém-, illetve kvaterner alkil-ammonium-hidroxid, alkálifém-alkoholát, tercier aminok, előnyösen trietilamin, dietil-izopropil-amin, piridin, piperidin, N-metilmorfolin, ciklohexil amidinek, előnyösen például 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én [DBU]) jelenlétében.

Ez az eljárás különösen előnyös, hiszen itt a kiindulási anyagokban különböző típusú funkciók csoportok vannak jelen, biztosítva a ciklizáció regioselectivitását.

A másik változatban az N–O–C kémiai kötést és az intramolekuláris alkilezéshez (észterezéshez) szükséges funkciók csoportokat előzetesen alakítjuk ki. Ebben a változatban

A B/2 eljárás szerint

egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximoi-halogenidet ciklizálunk valamely, a B/1 eljárásnál felsorolt bázis jelenlétében.

A B/1-B/2 eljárásokat vízmentes poláros oldószerekben (például alkoholokban, előnyösen metanolban, etanolban, izopropanolban; továbbá acetonitrilben, dimetil-formamidban, dimetil-szulfidban, hexametil-foszfor-sav-triamidban, acetonban); vízmentes éter típusú oldószerekben (előnyösen dietil-éterben, tetrahidrofuránban, dioxánban), halogéntartalmú oldószerekben (előnyösen kloroformban, diklór-metánban) hajthatjuk végre.

10 3. (I/c) általános képletű vegyületek:

Az (I/c) általános képletű alkil-[N-(2-hidroxi-3-aminopropoxi)]-imidátok előállításánál a C/ eljárás szerint

egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximoi-halogenidet az irodalomban ismert módon 1–10 ekvivalens alkálifém-alkoholát megfelelő, alkoholos oldattal forralunk [J. E. Johnson et al., 252–258, (1976)].

A találmány szerinti vegyületek sok savaddíciós, sok, előnyösen a gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók. Sóképzésre alkalmas savak, például a szervesen savak, például sósav, hidrogén-bromid, kénsav stb., a szerves savak, például alkánkarbonsavak, például hangyasav vagy ecetsav, fumasav, borostyánkősav stb., a savas csoportokat tartalmazó aminosavak, például aszparaginsav, glutaminsav stb., és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületek anti-schaemiás és antianginás hatással rendelkeznek.

40 Állatkísérletekben a különböző módon (kémiai, mechanikai) létrehozott akut koronária vazokonstriktio miokardiális hipoxiát okoz, ami krónikus esetben ischaemiához vezet. Az ischaemiás szívbetegségben a koszorúerek spazmusa, organikus szűkülete, vagy mindkettő miatt felbomlik a szívműködés oxigénellátása és -igénye közötti egyensúly, és ez végül a szívelégtelenség kifejlődését okozhatja. A miokardiális krónikus ischaemiás állapotok váltja ki a keringési megbetegedésben szenvedő egyének viszonylag nagy populációját érintő anginás állapotot (angina pectoris).

40 A miokardiális ischaemiára jellemző patológiás EKG-elváltozásokat (ST-segázak eleváció) patkányokon demonstráltuk, és ennek gátlásából tudunk következtetni a vizsgált molekulák antischaemiás/antianginás hatására (K. Sakai et al.: J. Pharmacol. Methods 5: 325, [1981]; L. Szekeres et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 196: 15 [1976]).

40 A vizsgálatokat 200–250 g tömegű, him Wistar patkányokon végeztük. Az állatokat 1,0 g uretánnal intraperitoneálisan (ip.) elaltattuk, majd ezt követően Standard II-es elvezetéssel EKG-felvételeket készítettünk (Medcor ER–14 típusú készülék), amit megismételtünk a koronáriaartériák vazospazmusát kiváltó vazopresszin (Sandoz) intravénás (iv.) beadása után (a farkvékonyba injektálva 3–6 NE/kg-os adagban). Ezt a kísérleti eljárást megismételtük a vizsgált anyagok (az 1.; 2.; 4.; 11. „A” és „B”) példában előállított vegyületek) 1,0 mg/kg iv. adagjának jelenlétében is egy másik állatsoporthoz (a farkvékonyba injektálva). A kísérletekben a vazopresszinn indukált ST-segázak eleváció anyaghatásra történő

gátlását (a miokardiális ischaemiára jellemző patológiás EKG-elváltozás normalizálása) tekintetűk antiischaemias effektusnak.

A mérési adatok statisztikai értékelését az egymintás Student-féle t-próbával végeztük. Megadtuk az átlagértékeket, valamint az átlag hibáját és az átlagtól való eltérést (S. E. M.; S. D. M.). A változás szignifikáns, ha $p < 0,05$.

A vizsgálati anyagok antiischaemias/antianginás hatékonyságának vizsgálatát megelőzően, tájékoztató akut toxicitási és magartási vizsgálatokat végeztünk eber egereken 100 mg/kg-os ip. és 200 mg/kg-os orális (po.) adagokban az úgynevezett Irwin-teszten (S. Irwin et al.: Psychopharmacol. 13: 224, [1968]).

Vizsgálataink eredményét a mellékelt táblázatokban foglaltuk össze. Az Irwin-teszten kapott eredményekből megállapítható, hogy egy molekula kivételével (5. példa) az N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok és imidok toxicitási és magartásbeli változásokat nem okoztak. A vazopressinnel kiváltott ischaemiában különösen a 11/A^a és 11/B^a példák mutattak kiemelkedő és biológiai szempontból is jelentős antiischaemias effektust 1,0 mg/kg-os iv. adagban. Ez alacsonyabb, mint az irodalomban ismeretes és humán terápiában alkalmazott, nem dihidro-piridin-struktúrájú Ca²⁺-antagonisták (például BepridilR) szokásos antianginás dózisa, így a leírt új vegyületek potenciálisan alkalmasak lehetnek terápiás felhasználásra.

A vizsgált vegyületek antiischaemias hatása

Vegyület (példaszám)	n	ST-szakasz emelkedés gátlása [%]
1.	5	25
2.	5	33
4.	5	4
11/A	5	55
11/B	6	58

n=állatszám X=S. E. M.

A vizsgált vegyületek tájékoztató toxicitási és viselkedési hatásának vizsgálata Irwin-teszten (egereken: 100 mg/kg ip. és 200 mg/kg po.)

Vegyület (példa)	Dózis (mg/kg)	Magartásbeli változás	Toxicitás (pusztulás/állat- szám)
1.	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
2.	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
4.	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
5.	100 ip. 200 op.	dyspnoe, légszébénulás	5/5 2/5
11/A	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
11/B	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5

A találmányt az alábbi példákban részletesen is ismertetjük, anélkül, hogy a bejelentés oltalmi körét kizárólag az ott megadottakra korlátozzánk.

5 Példák

1. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-benzamid
1,5 g (26,73 mmol) kálium-hidroxidot feloldunk 50 ml etanol és 5 ml víz elegyében. Ehhez adunk 5 g (28,57 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót, és 5,052 g (28,46 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt intenzív keverés mellett. A keletkező szuszpenziót tíz órán keresztül forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 20 ml diklór-metán és 10 ml víz keverékében 30 percig keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 5 ml vízzel és 5 ml teitelt sóoldattal kirázzuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

Az olajos bepárlási maradékot aceton-hexán 2:3 arányú elegyből kristályosítjuk 0 °C-on 12 óra alatt. Termelés: 3,0 g (37,8%) fehér por.
Op.: 103–105 °C
VRK: Rf.: 0,42

Réteg: Kieszelgel 60;
Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Analízis: (C₁₅H₂₂N₂O₃, számított/mért [%]):

C 64,72/64,25

H 7,97/7,91

N 10,05/9,95

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹/KBr]): 3389, 3194, 2932, 1663, 1590, 1310, 1132, 1045, 717.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószér: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 7,88 d, 2H (fenil 2-6); 7,35–7,52 m, 3H (fenil 3-4-5); 7,0 b, 2H (NH, OH); 4,1 d, 2H (NOCH₂); 3,90 m, 1H (CHOH); 2,54 m, 2H (CH₂N); 2,4 m, 4H (piperidin 2×NCH₂); 1,52 m, 4H és 1,4 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószér: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 160,0 (C=O); 132,0, 131,7, 128,5, 127,1 (fenil 1-4 {2,6} : {3,5}); 78,5 (NOCH₂); 66,0 (CHOH); 60,5 (CH₂N); 54,7 (piperidin 2×NCH₂); 25,7 és 24,0 (piperidin 3×CH₂).

45

2. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboxamid

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 3,7 g (21 mmol) N-hidroxi-3-piridin-karboxamid-káliumsót és 3,74 g (21 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk; továbbá a terméket oszlopkrómatoográfiával tisztítjuk. (Töltet: 120 g Kieszelgel 60, 230–400 mesh, eluens: kloroform-metanol=2:1; majd 1:1)

Az így nyert halványlágúra olajat aceton-hexán elegyből (1:1,2) kristályosítjuk –10 °C-on 3–4 nap alatt. Termelés: 1,97 g (35,3%) fehér por.
Op.: 109–111 °C

VRK: Rf.: 0,16

Réteg: Kieselgel 60;
Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:9:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 3169, 2951, 1593, 1553, 1342, 1142, 1111, 960, 729.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 8,9 s, 1H; 8,54 d, 1H; 8,08 d, 1H; 7,25 m, 1H (piperidin 2-6-4-5); 7,72 b, 2H (NH, OH); 4,23 m, 1H, (CHOH); 3,99 q, 2H (NOCH₂); 2,58–2,84 m, 6H (3×NCH₂); 1,61 m, 4H; 1,47 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 162,9 (C=O); 150,8, 148,1, 134,9, 129,8, 123,1 (piperidin 2-6-4-3-5); 77,4 (NOCH₂); 65,6 (CHOH); 60,2 (CH₂N); 54,7 (piperidin 2×NCH₂); 26,0 és 24,1 (piperidin 3×CH₂).

3. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-(trifluor-metil)-benzamid

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 2 g (6,8 mmol) N-hidroxi-3-(trifluor-metil)-benzamid-káliumsót és 1,2 g (6,8 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk.

A terméket aceton-éter 1:1 arányú elegyből kristályosítjuk 0 °C-on 12 óra alatt.

Termelés: 1,1 g (37%) fehér por.

Op.: 129–131 °C

VRK: R_f: 0,29

Réteg: Kieselgel 60;

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 3435, 3042, 2943, 1610, 1580, 1456, 1315, 1269, 1128, 1096, 951, 816, 694.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 8,1 s, 1H; 7,96 d, 1H; 7,67 d, 1H; 7,49 m, 1H (fenil 2-4-6-5); 7,0–7,25 b, 2H (NH, OH); 4,09–4,13 m, 2H (NOCH₂); 3,95 m, 1H (CHOH); 2,62 m, 2H (CH₂N); 2,48 m, 4H (piperidin 2×NCH₂); 1,58 m, 4H és 1,45 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 163,6 (C=O); 133,7, 131,0, 130,3, 129,0, 127,7, 124,1 (fenil 1-3-5-6-2 v. 4); 123,7 (CF₃); 78,0 (NOCH₂); 66,3 (CHOH); 60,6 (CH₂N); 54,8 (piperidin 2×NCH₂); 25,5 és 23,8 (piperidin 3×CH₂)

4. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamid

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 0,60 g (2,4 mmol) N-hidroxi-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamid-káliumsót és 0,427 g (2,40 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk.

Az olajos bepárlási maradékot (0,45 g) 2 ml acetone-hexán 2:3 arányú elegyből kristályosítjuk 0 °C-on 12 óra alatt.

Termelés: 250 mg (29,4%) fehér por.

Op.: 103–105,5 °C

VRK: R_f: 0,44

Réteg: Kieselgel 60;

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 3358, 2941, 1657, 1516, 1159, 1032, 795.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 6,78–6,87 d+s, 3H (fenil 2-5-6); 6,3 b, 2H (NH, OH); 3,94 d, 2H, (NOCH₂); 3,85 s, 3H (2×OCH₃); 3,42 s, 2H (CH₂CO); 2,48 m, 2H (CH₂N); 2,32 m, 4H (piperidin 2×CH₂); 1,55 m, 4H és 1,43 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 169,0 (C=O); 148,9, 148,1, 126,5, 121,2, 112,2, 111,3, (fenil 3-4-6-1-2-5); 78,9 (NOCH₂); 65,5 (CHOH); 60,3 (CH₂N); 55,7 (piperidin 2×CH₂N); 54,6 (2×OCH₃); 39,9 (CH₂CO); 25,8 és 23,9 (piperidin 3×CH₂).

5. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3,3-difenil-propionamid

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 4,4 g (15,8 mmol) N-hidroxi-3,3-difenil-propionamid-káliumsót és 2,8 g (15,8 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk.

Az olajos bepárlási maradékot acetone-hexán 2:3 arányú elegyből kristályosítjuk –70 °C-on.

Az azonnal kiváló nyersterméket szárítás után 5,5-szeres izopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés: 1,66 g (27,6%) fehér por.

Op.: 125–127,5 °C

VRK: R_f: 0,56

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:9:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 3175, 2932, 1659, 1497, 1082, 750, 690.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 7,18–7,31 m, 10H (2×fenil); 4,6 t, 1H (difenil-CH); 3,72 d, 2H (NOCH₂); 3,52 m, 1H (CHOH); 2,8 d, 2H (CHCH₂CO); 2,48 m, 2H (CH₂N); 2,26 m, 4H (piperidin 2×NCH₂); 1,58 és 1,45 (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 169,0 (C=O); 143,2, 127,8, 126,6 (2×fenil 1-[2,6]-[3,5]-4); 78,7 (NOCH₂); 65,6 (CHOH); 60,24 (NCH₂); 54,7 (piperidin 2×NCH₂); 47,0 (CH₂CO); 40,0 (CHCH₂); 26,0 és 24,1 (piperidin 3×CH₂).

6. példa

N-[2-Hidroxi-3-(ciklohexil-amino)-propoxi]-benzamid

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 2,5 g

(14 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót és 2,72 g (14 mmol) 1-klór-3-(ciklohexil-amino)-2-propanolt használnak.

A nyers kristályos terméket 2,5-szűrősz iszopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés: 0,54 g (14%) fehér por.

Op.: 166–170 °C.

VRK: Rf.: 0,34

Réteg: Kieszelgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 3422, 2935, 1620, 1588, 1547, 1335, 1124, 1098, 708.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: d₆-DMSO); referens: DMSO: 2,5 [ppm] 7,78 d, 2H (fenil 2-6); 7,4–7,52 m, 3H (fenil 3-4-5); 4,45 b, 3H (2×NH, OH); 3,90–4,0 m, 3H (CHOH, NOCH₃); 2,35–2,8 m, 3H (CH₂N, NCH); 1,0–1,95 m, 10H (5×CH₂).

7. példa

N-[2-Hidroxi-3-(diethyl-amino)-propoxi]-benzamid

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 2,2 g (12 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót és 2,0 g (12 mmol) 1-klór-3-(diethyl-amino)-2-propanolt használunk; továbbá a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (Töltet: 120 g, Kieszelgel 60, 230–400 mesh; eluens: acetone).

Termelés: 0,73 g (23%) halványzsárga olaj.

VRK: Rf.: 0,39

Réteg: Kieszelgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm] 7,75 d, 2H (fenil 2-6); 7,34–7,47 m, 3H (fenil 3-4-5); 6,8 b, 2H (NH, OH); 3,84–4,15 m, 3H (CHOH, NOCH₃); 2,49–2,62 m, 6H (3×CH₂N); 1,0 t, 6H (2×CH₃).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 165,7 (C=O); 131,8, 131,5, 128,3, 126,9 (fenil 1-4-2,6-3,5); 78,4 (NOCH₃); 66,3 (CHOH); 54,9 (CH₂N); 46,9 (2×NHCH₃); 11,3 (2×CH₃).

8. példa

N-[2-Hidroxi-3-(tere-butil-amino)-propoxi]-benzamid

1,3 ml (1,41 g, 15,2 mmol) epiklórhidrit csepegtetünk körülbelül 10 perc alatt 1,6 ml (1,11 g, 15,2 mmol) tere-butil-amin 8 ml etanolos oldatához kevertetés és hűtés közben úgy, hogy a belső hőmérséklet 20 °C alatt maradjon. Ezután a reakcióelegyet 3 napig állni hagyjuk. Ekkor 0,8 g (14,3 mmol) kálium-hidroxidot feloldunk 20 ml etanol és 3 ml víz elegyében. Ehhez adunk 2,66 g (15,2 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót és az előbbiekből elkészített 1-klór-3-(tere-butil-amino)-2-propanol fenti etanolos oldatát. Továbbiakban az 1. példában leírtakkal azonos módon járunk el.

Termelés: 0,58 g (14,1%) fehér por.

Op.: 89–91 °C

VRK: Rf.: 0,21

Réteg: Kieszelgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

5 IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 3410, 2950, 1650, 1575, 1380, 1352, 1072, 822, 704.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 9,00–11,5 b, 2H, (2×NH v. OH); 7,90 s, 2H (fenil 2-6); 7,26 s, 3H (fenil 3-4-5); 4,48–4,63 m, 2H (NOCH₃); 3,77–3,84 m, 1H (CHOH); 2,60–2,74 m, 2H (CH₂N); 1,12 s, 3H (3×CH₃).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 162,3 (C=O); 137,2, 128,2, 127,6, 126,6 (fenil 1-4-2,6-3,5); 73,5 (NOCH₃); 67,0 (CHOH); 15 54,5 (C–[CH₃]₃); 45,3 (CH₂N); 25,5 (3×CH₃).

9. példa

N-[2-Hidroxi-3-(tere-butil-amino)-propoxi]-3-(trifluor-metil)-benzamid

20 Mindenben a 8. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 1,3 ml (1,41 g, 15,2 mmol) epiklórhidrit, 1,6 ml (1,11 g, 15,2 mmol) tere-butil-amin és 3,42 g (15,2 mmol) N-hidroxi-3-(trifluor-metil)-benzamid-káliumsót használunk.

25 Termelés: 0,85 g (17,3%) fehér por.

Op.: 156–158 °C

VRK: Rf.: 0,24

Réteg: Kieszelgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 2976, 2858, 1612, 1556, 1379, 1352, 1313, 1273, 1165, 1130, 1072, 694.

35 ¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 9,00–11,7 b, 3H, (2×NH, OH); 8,15 s+m, 2H (fenil 2-4); 7,37–7,55 m, 2H, (fenil 5-6); 4,43–4,60 m, 2H (NOCH₃); 3,76–3,83 m, 1H (CHOH); 2,62 b, 2H (CH₂N); 1,13 s, 3H (3×CH₃).

40 ¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 160,8 (C=O); 137,9, 130,0, 129,7, 128,0, 124,9, 123,5 (fenil 1-3-5-6-2[4]-[4]2); 124,4 (CF₃); 73,5 (NOCH₃); 66,9 (CHOH); 54,8 (C–[CH₃]₃); 45,3 (CH₂N); 25,4 (3×CH₃).

45

10. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboxamid

0,57 g 3-(3-piridil)-5-(piperidin-1-il-metil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazint 7,5 ml 1:1 arányú vizes sósavban oldunk, és 5 napon át állni hagyjuk. A hidrolízis teljesése válassa után az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH=9-re lúgosítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk.

55 A maradékot 3×10 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd ismét bepároljuk. Az így nyert halványzsárga olajat a 2. példában leírtak szerint kristályosítjuk.

Termelés: 0,38 g (62,8%) fehér por.

A kapott termék minősége és jellemzői megegyeznek a

60 2. példában leírtakkal.

11. példa

3-(3-Piridil)-5-(piperidin-1-il-metil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin (A termék) és metil-N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxil]-3-piridin-karboximidát (B termék)

11,36 g (0,0382 mol) N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxil]-3-piridin-karboximidóil-kloridot feloldunk 60 ml abs. metanolban, majd körülbelül 5 perc alatt 25 ml (0,1 mol) 25%-os metanolos nátrium-metilát-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot 210 ml diklór-metánban keverjük fél órán át, majd a kivált nátrium-kloridot kiszűrjük. A diklór-metános fázist 50 ml vízzel és 50 ml telített sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk.

A nyertermékelegyet (9,8 g) oszlopkromatográfiával választjuk szét. Töltet: 150 g Kieselgel 60 (230–400 mesh), eluens: etil-acetát-aceton=5:1
A termék: 6,68 g (67,3%) halványsárga olaj.

VRK: Rf.: 0,55

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: metanol-aceton-etil-acetát 1:1:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 2951, 1701, 1610, 1590, 1470, 1354, 1100, 885, 700, 575.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 9,05 s, 1H; 8,67 d, 1H; 8,10 d, 1H; 7,32 m, 1H (piridin 2-6-4-5); 4,60 m, 1H, (CHO); 4,35 dd, 1H, *J*_{gem}=2,8 Hz (NOCH₂H₆); 3,92 d, 1H, *J*_{gem}=6,7 Hz, *J*_{2,3}=11,5 Hz (NOCH₂H₆); 2,4–2,65 m, 6H (3×NCH₂); 1,60 m, 4H; 1,42 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 152,3 [C(O)=N]; 151,2, 147,1, 133,0, 126,6, 123,0 (piridin 2-6-4-3-5); 72,4 (CHO); 66,9 (NOCH₂); 59,4 (CH₂N); 55,7 (piperidin 2×NCH₂); 26,0 és 24,0 (piperidin 3×CH₂).

B termék: 2,95 g (29,7%) halványsárga olaj.

VRK: Rf.: 0,23

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: metanol-aceton-etil-acetát 1:1:1

Spektroszkópiai adatok:

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 9,04+8,93 2× s, 1H; 8,60 d, 1H; 8,16+7,96 2× d, 1H; 7,33 m, 1H (piridin 2-6-4-5); 4,09 m, 2H (NOCH₂); 4,02 m, 1H, (CHOH); 3,83 s, (OCH₂); 2,34–2,60 m, 6H (3×NCH₂); 1,60 m, 4H; 1,43 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 156,7+152,4 [C(OCH₃)]; 150,6, 149,7+148,0, 136,7+134,0, 126,4+125,4, 122,8 (piridin 2-6-4-3-5); 77,0 (NOCH₂); 65,3 (CHOH); 61,2 (CH₂N); 54,7 (OCH₃); 54,6 (piperidin 2×NCH₂); 26,4 és 24,1 (piperidin 3×CH₂).

12. példa

3-(3-Piridil)-5-(piperidin-1-il-metil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin

0,5 g (2 mmol) N-hidroxi-3-piridin-karboximidóil-kloridot és 0,71 g (4 mmol) 1-klor-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt feloldunk 10 ml abs. tetrahydrofuránban, majd 0 °C-ra hűtjük. A hőmérsékletet 0 °C-on tartva

1 ml (4 mmol) 25%-os metanolos nátrium-metilát-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on, majd 4 órán át szobahőfokon keverjük, majd bepároljuk. A maradékot 15 ml etil-acetátban oldjuk fel, majd kétszer 5 ml vízzel és 5 ml telített sóoldattal rázzuk ki. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

Töltet: 150 g Kieselgel 60 (230–400 mesh), eluens: etil-acetát-aceton=5:1.

10 Termelés: 228 mg (45%) halványsárga olaj.

A kapott termék minősége és jellemzői mindenben megegyeznek a 11. példában leírtakkal.

13. példa

3-(3-Piridil)-5-dietil-amino-metil-5,6-dihidro-1,2,4-dioxazin-hidroklorid

Mindenben a 11. példa szerint járunk el, a nyerterméket etil-acetát-aceton 5:1 elegyével, szilikagélén oszlopkromatográfiával tisztítjuk, majd a kapott olajos terméket izopropanolos közegben, sósavas izopropanollal hidroklorid sóvá alakítjuk.

Termelés: 29,1%.

Op.: 167–170 °C (iPrOH)

25 Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr): 2970, 2934, 1607,

1362, 1069, 1015, 889, 812, 708.

¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS 0,0 [ppm]): 9,0 s, 8,62 d, 8,08 d, 7,32 m, 4H (piridin: 2-6-4-5); 4,52 m, 1H, (CHO); 4,28 dd, 1H (OCH₂); 3,94 dd, 1H (OCH₂); 2,5–2,8 m, 6H (3×NCH₂); 1,03, 6H (2×CH₃).

¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]): 152,3 (C=N–O); 151,1, 147,0, 133,0, 126,6, 123,0 (piridin: 2-6-4-3-5); 73,0 (CHO); 66,7 (OCH₂); 53,6 (NCH₂); 48,3 (2×NCH₂); 12,1 (2×CH₃).

Analízis (számított/mért [%] C: 54,6/54,1 H: 7,0/7,0 N: 14,7/14,4.

40 14. példa

3-Fenil-5-[(piperidin-1-il)-metil]-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin

Mindenben a 11. példa szerint járunk el, a terméket etil-acetátos extrakcióval izoláljuk.

45 Nyertermék: 544 mg halványsárga olaj.

Kromatográfiás tisztítás után 210 mg VRK alapján tiszta terméket nyerünk.

Termelés: 21%.

Spektroszkópiai adatok:

50 ¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS 0,0 [ppm]): 7,8–d, 2H, 7,35–7,45 m, 3H (fenil: 2-6 és 3-5-4); 4,52–4,62 m, 1H (OCH); 4,23 dd, 1H (OCH₂); 4,39 dd, 1H (OCH₂); 2,68 d, 2H (CH₂N); 2,35–2,5 m, 4H (piperidin: 2×NCH₂); 1,4–1,7 m, 6H (piperidin: 3×CH₂).

55 ¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]): 153,9 (C=N–O); 130,5, 130,3, 128,1, 125,6 (fenil: 1-4-2-6-3-5); 72,1 (OCH); 66,6 (OCH₂); 59,5 (CH₂N); 55,3 (piperidin: 2×CH₂N); 26,0 és 24,0 (piperidin 3×CH₂).

Analízis (számított/mért [%]): C: 69,2/68,9 H: 7,7/7,75 N: 10,8/10.

15. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-1-naftalin-karboxamid

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként N-hidroxi-1-naftalin-karboxamid-káliumsót használunk.

Termelés: 14%.

Op.: 104–107 °C (aceton–hexán).

Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr.): 3375, 2934, 2200–3200 b, 1641, 1439, 1325, 1113, 779.

¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃ referens: TMS 0,0 [ppm]): 8,3 d, 7,92 d, 7,83 dd, 7,35–7,6 m, 7H (naftalin); 6,2 b, 2H (NH, OH); 3,86–4,16 m, 3H (CHOH, NOCH₂); 2,25–2,57 m, 6H (3×NCH₂); 1,32–1,6 m, 6H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃ referens: CDCl₃ 77,0 [ppm]): 167,2 (C=O); 133,6, 130,7, 130,4 (naftalin >C=); 131,5, 128,2, 127,2, 126,5, 125,7, 125,2, 124,5 (naftalin –CH=); 79,0 (NOCH₂); 66,1 (CHOH); 60,5 (CH₂N); 54,6 (piperidin 2×NCH₂); 25,8 és 24,0 (piperidin 3×CH₂).

Analízis (számított/mért [%], limit: ±0,4%): C: 69,4/69,7 H: 7,4/7,4 N: 8,5/8,52.

16. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-2-tiofén-karboxamid

1,74 g (10 mmol) 1-amino-oxi-2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propánt (2,651,083 számú NSZK-beli közreboztási irat) feloldunk 20 ml kloroformban és lehűtjük 0 °C-ra. 1,47 g (10 mmol) 2-tenoil-klorid 10 ml kloroformban készített oldatát adjuk hozzá cseppenként 10 perc alatt. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd száraza párologjuk, és a terméket éterrel izoláljuk.

Termelés: 77%.

Op.: 112–116 °C.

Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr.): 3204, 2970, 2359, 1574, 1309, 1107, 957, 727.

¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃ referens: TMS 0,0 [ppm]): 7,62 s, 7,42 d, 7,04 dd, (tiofén 2-5-4); 7,25 b, 2H (OH, NH); 4,0–4,22 m, 2H (NOCH₂); 3,85–4,0 m, 1H (CHOH); 2,42–2,75 m, 6H (CH₂N); 1,40–1,70 m, 6H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃ referens: CDCl₃ 77,0 [ppm]): 161,4 (C=O); 136,0, 129,7, 128,9, 127,4 (tiofén 3-2-5-4); 78,3 (NOCH₂); 65,8 (CHOH); 60,6 (CH₂N); 54,6 (piperidin 2×CH₂N); 25,3 és 23,7 (piperidin 3×CH₂).

17. példa

3-(3-Piridin)-5-terc-butil-amino-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin

1,92 g (6,7 mmol) N-[2-hidroxi-3-(terc-butil-amino)-propoxi]-3-piridin-karboximidóil-klorid feloldunk

43 ml 1N nátrium-hidroxid és 57 ml dioxán elegyében, majd 8 órán át refluoltatjuk (100 °C). Ezután a reakcióelegyet bepárologjuk, a maradékot 100 ml diklór-metánban feloldjuk, és 3×50 ml vízzel rázzuk ki. A diklór-metános fázist nátrium-szulfáton szűrjük, majd bepárologjuk. Az cnyhén drappos, szilárd anyagot 30 ml éterrel eldörzsölve kristályosítjuk, majd szűrjük.

Termelés: 290 mg (17%).

Op.: 80–82,5 °C.

10 Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző sávok [cm⁻¹]/KBr.): 3309, 2963, 1607, 1366, 1130, 1117, 978, 925, 710.

¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃ referens: TMS 0,0 [ppm]): 9,05 s, 8,64 d, 8,12 d, 7,33 m 15 4H (piridin 2-6-4-5); 4,54 s, 1H (ClHO); 4,3 dd, 1H (OCH₂); 3,99 dd, 1H (OCH₂); 2,8–3,05 m, 2H (NCH₂); 1,13 bs, 9H (3×CH₃).

¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃ referens: CDCl₃ 77,0 [ppm]): 152,3 (C=N–O); 151,2, 147,0, 133,0, 126,6, 123,0 (piridin: 2-6-4-3-5); 74,6 (CHO); 66,4 (NOCH₂); 50,4 (ClCH₂); 43,1 (CH₂N); 28,9 (3×CH₃).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

25

1. (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkil-csoport;

30

R₂ jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt alkot,

35

R₃ jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1–6 szénatomos alkoxilcsoporttal 1–3-szorosán helyettesített fenilcsoport, mely adott esetben benzilgyűrűvel kondenzált lehet;

40

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy kémiai kötés, továbbá az (I/a) általános képletű vegyületek esetében

a) Z+Y=O; Q=H; X=OH,

továbbá az (I/b) általános képletű vegyületek esetében

b) X+Y=O; Z+Q=kémiai kötés,

továbbá az (I/c) általános képletű vegyületek esetében

c) Z+Q=kémiai kötés, X=OH, Y=OR₄ – ahol

R₄ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport.

(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

50

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol

R₁ hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R₂ 1–5 szénatomos alkil- vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, és

55

R₁ és R₂ együttes jelentése R₃, A, Q, X, Y és Z az 1. igénypontban megadott.

(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

3. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol

R_1 , R_2 , R_3 , A, X, Y, Z és Q az 1. igénypontban meg-

adott, *azzal jellemezve, hogy*

a) az (I/a) általános képletű vegyületek előállítására

A/1 egy (II) általános képletű hidroxámsavat, illetve annak sóját – ahol

M jelentése hidrogén-, alkáli-, alkáliföldfém- vagy kvarc-terner alkil-ammónium-ion,

R_3 és A jelentése azonos az (I) általános képlethez megadottakkal –

0,1–2,0 ekvivalens szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében alkilezünk egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, ahol

L kilépőcsoport,

amelyet kívánt esetben (L=klóratom) „in situ” állítunk elő, epiklórhidrin és a megfelelő aminvegyület addíciójával; vagy

A/2 egy (V) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroxil-amin-származékot, ahol

R_1 és R_2 jelentése megegyezik az (I) általános képlethez megadottakkal,

acilezünk egy (VI) általános képletű savszármazékkal – ahol

R_3 a fenti és

T hidroxilcsoport vagy aktíválócsoport, vagy

A/3 egy (I/b) általános képletű 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-származékot vizes szervetlen sav vagy szerves sav hozzáadásával elhidrolizálunk, vagy

b) az (I/b) általános képletű vegyületek előállítására B/1 egy (IX) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

Hlg jelentése klór-, brómatom –

5 egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, amely az 1-helyzetben L kilépőcsoportot tartalmaz, 1–10 ekvivalens erős bázis jelenlétében ciklizálunk; vagy

B/2 egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol

10 Hlg jelentése klór-, brómatom – bázis jelenlétében eiklizálunk; vagy

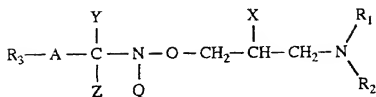
c) az (I/c) általános képletű vegyületek előállítására egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol a szubsztituensek jelentése megegyezik a B/2 eljárásnál megadottakkal – 1–10 ekvivalens alkálifém-alkoholát megfelelő alkoholos oldattal forralunk;

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet 20 savaddíciós sójává alakítunk.

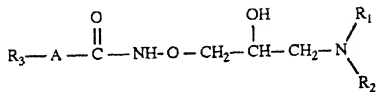
(Elsőbbsége: 1992. 07. 21.)

4. Gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetiileg elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza, ahol R_1 , R_2 , R_3 , A, X, Y, Z és Q az 1. igénypontban megadott.

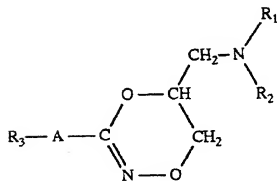
(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)



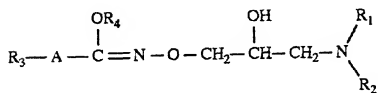
(I)



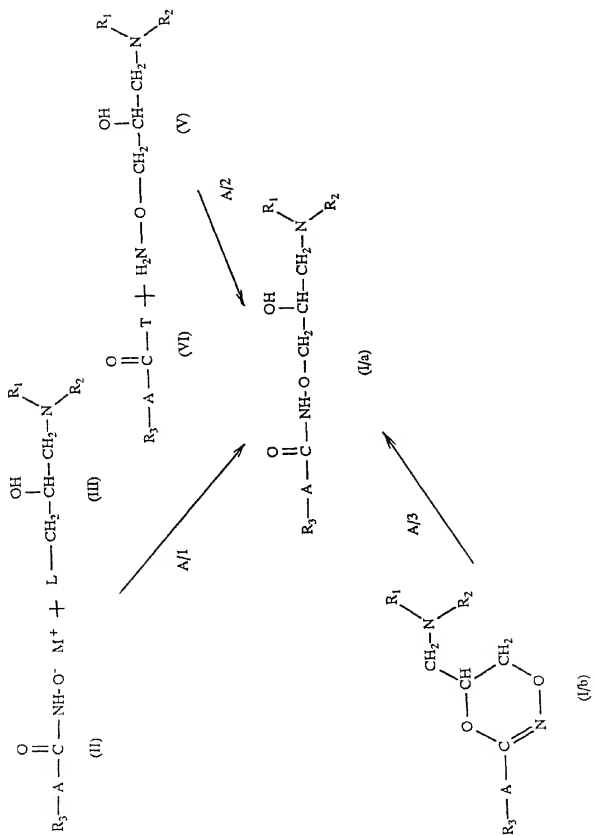
(I/a)

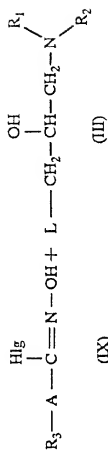


(I/b)



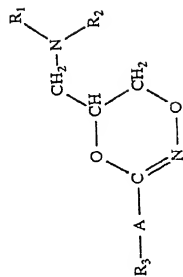
(I/c)





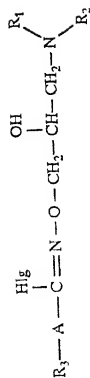
(III)

B/1



(I/b)

B/2



(VII)

